

# Totalsynthese des $\beta$ -Carotins

Inhoffen, Hans Herloff  
Bohlmann, Ferdinand  
Bartram, Käthe  
Pommer, Horst

Veröffentlicht in:  
Abhandlungen der Braunschweigischen  
Wissenschaftlichen Gesellschaft Band 2, 1950, S. 75-84



Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig

## Totalsynthese des $\beta$ -Carotins

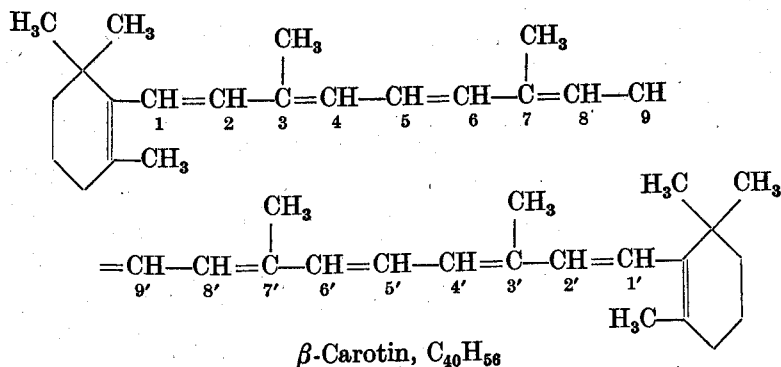
Von **Hans Herloff Inhoffen, Ferdinand Bohlmann, Käthe Bartram**  
und **Horst Pommer**

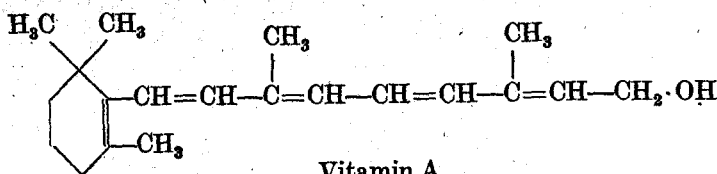
A total synthesis of  $\beta$ -carotene is described. First a  $C_{19}$ -aldehyde was built up by condensation of  $\beta$ - $C_{14}$ -aldehyde with a  $C_5$ -ethynyl-oxy-ether. Then two molecules of the partially hydrogenated  $C_{19}$ -aldehyde were condensed with acetylene-dimagnesiumbromide resulting in a  $C_{40}$ -acetylene-diol, which was dehydrated, giving rise to a  $\beta$ -carotene-9,9'-ine or 9,9'-dehydro- $\beta$ -carotene. The last step consisted in the adding of two hydrogen atoms to the triple bond of the compound  $C_{40}H_{54}$  furnishing a mixture of cis-trans- $\beta$ -carotene-isomers. From this mixture dark-red-violet crystals could be isolated which after recrystallisation melted at 178–179° and gave no depression of the melting point when mixed with natural  $\beta$ -carotene, F. 179°.

Synthesen von Naturstoffen gehören seit jeher zu den verlockendsten Zielen eines Chemikers. Die Anstrengungen und die Zeitdauer, die für die Erreichung dieses Endzieles jeweils aufgewendet werden müssen, sind jedoch sehr unterschiedlich. Im Falle des  $\beta$ -Carotins, des Farbstoffes der Mohrrübe, waren nach seiner Isolierung durch Wackenroder (1831) rund hundert Jahre notwendig, um erst einmal die chemische Konstitution dieser Verbindung aufzuklären<sup>1)</sup>. Und von der Konstitutionsaufklärung zur heutigen Synthese mußten noch einmal zwanzig Jahre vergehen.

Die Beschleunigung und Intensivierung der Erforschung künstlicher Aufbaumöglichkeiten für Carotinoide liegt zweifelsohne begründet in der physiologischen Bedeutung einiger Vertreter dieser Naturstoffklasse, vor allem des Vitamins A und des  $\beta$ -Carotins. Wenn mehrere Synthesen des so wichtigen Vitamins A fast gleichzeitig vor einigen Jahren gelingen konnten<sup>2)</sup>, so deshalb, weil das Interesse an diesem Wirkstoff bestimmend im Vordergrund stand. Was eine Synthese des zur Zeit zweitwichtigsten Carotinoids, des  $\beta$ -Carotins, anbelangt, so möchte man sagen, daß sie grundsätzlich nicht als schwieriger zu beurteilen war, als die künstliche Darstellung des Axerophthols.

Der Unterschied zwischen einem synthetischen Aufbau des Vitamins A und dem des gleichartig konstituierten  $\beta$ -Carotins läßt sich auf folgende vergleichende Betrachtung beider Wirkstoffe zurückführen: Das erstere kann als unsymmetrisch angesprochen werden, während das letztere ein symmetrisch gebautes Molekül darstellt.





Vitamin A

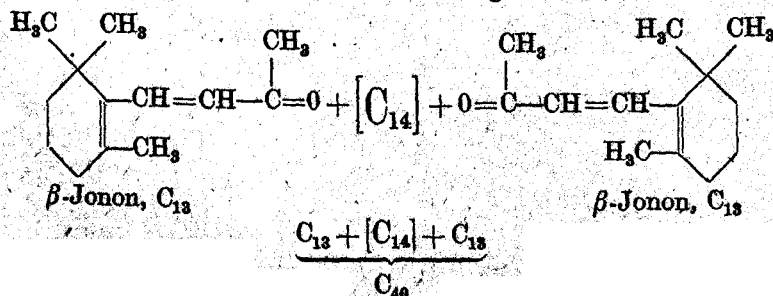
In dieser symmetrischen Anordnung der einzelnen Bauelemente beim  $\beta$ -Carotin mit der Summenformel  $C_{40}H_{56}$  liegt z. T. auch die relative Einfachheit seiner Synthese begründet. Die Farbstoffnatur und das große Kristallisationsvermögen der Carotine waren weitere günstige Momente für ihre Abtrennung aus synthetischen Gemischen.

Seit wir uns vor nahezu vier Jahren (1947) dieses Ziel gesetzt hatten, mußte unsere Konzeption vom einzuschlagenden Weg vielfache Änderung erfahren. Während in den ersten Jahren (1947, 1948) die beschränkte Zahl der zur Verfügung stehenden chemischen Verbindungen zwangsläufig eine fühlbare Einengung der möglichen Wege nach sich zog, konnten wir erst in der letzten Zeit (1949, 1950) ungehindert disponieren und arbeiten. Der eine von uns (H. H. I.) möchte daher nicht versäumen, an dieser Stelle für die entscheidende Hilfe zu danken, die den Carotin-Arbeiten des hiesigen Instituts von Seiten der Firma Hoffmann-La Roche zuteil geworden ist.

Wenn kleinere Moleküle zu größeren verknüpft werden sollen, benötigt man reaktionsfähige Gruppen. Als solche reaktionsfähige Gruppe bzw. Verbindung hat sich in den letzten Jahren auf dem Gebiet der Polyene und Carotinoide immer erfolgversprechender die Äthynylgruppe bzw. das Acetylen erwiesen. Bei unseren synthetischen Reaktionen steht es daher auch schon lange an erster Stelle.

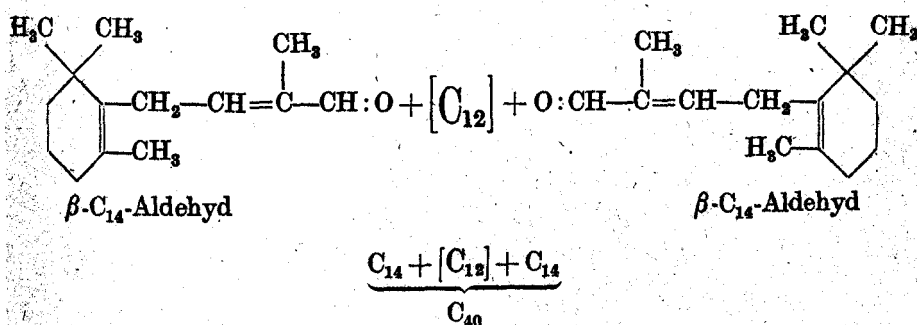
Zur Planung einer Synthese des  $\beta$ -Carotins mußte dessen  $C_{40}H_{56}$ -Molekül zunächst einmal rein theoretisch zweckentsprechend zerlegt werden, d. h. auf solche kleineren Bruchstücke zurückgeführt werden, die erstens zugänglich waren und zweitens für eine Resynthese in praxi geeignet erschienen. Die Möglichkeiten hierfür müssen als sehr zahlreich angesehen werden.

Nach mancherlei fehlgeschlagenen Versuchen führte folgender Weg als erster zum Ziel. Das technisch leicht zugängliche  $\beta$ -Jonon bildet noch immer für den Carotin-Chemiker das Ausgangsmaterial der Wahl. Es enthält 13 Kohlenstoff-Atome sowie Doppelbindungen und seitenständige Methylgruppen in der gleichen auch beim  $\beta$ -Carotin vorliegenden Anordnung. Und die reaktionsfreudige Ketogruppe bietet an der richtigen Stelle Gelegenheit zum weiteren Aufbau:

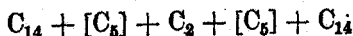
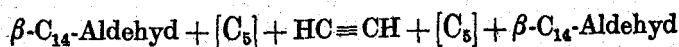


Ein Mittelteil mit 14 Kohlenstoff-Atomen bliebe hiernach noch einzugliedern.

Seit der eleganten und in technischem Ausmaß durchgeführten Vitamin A-Synthese von O. Isler, Huber, Ronco und Kofler ist der sogenannte  $\beta$ - $C_{14}$ -Aldehyd für synthetische Zwecke ständig in den Vordergrund des Interesses gerückt.  $\beta$ - $C_{14}$ -Aldehyd läßt sich heute aus dem  $C_{13}$ -Keton  $\beta$ -Jonon durch eine Glycidester-Kondensation in einfacher Weise und in vorzüglicher Ausbeute herstellen. Die noch geeignetere Reaktionsbereitschaft und Reaktionsweise der Aldehydgruppe und das Vorhandensein der Methylengruppe in der aliphatischen Seitenkette, die das für eine spätere Wasserabspaltung notwendige Wasserstoffatom enthält, machen diesen  $C_{14}$ -Aldehyd zum wichtigsten Zwischenprodukt vieler Synthesversuche, dessen Schema jetzt folgendermaßen aussieht:

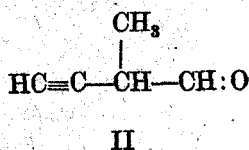
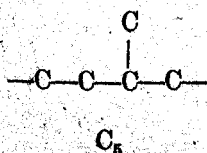


Wenn wir nunmehr in das noch verbleibende  $C_{12}$ -Zwischenstück Acetylen als zentrales Bindeglied einführen, gelangen wir schließlich zu folgender Aufteilung I:

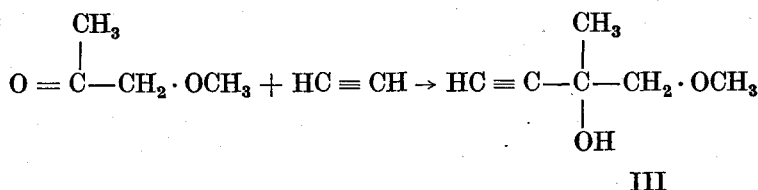


I

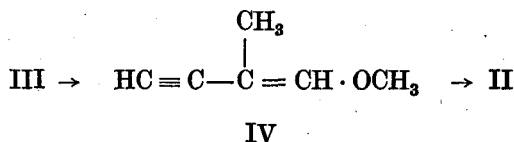
Das zunächst noch unbekannte  $C_5$ -Molekül mußte bei dieser Aufteilung die nachstehende Verknüpfung der Kohlenstoffatome aufweisen, und nach zweckdienlicher Einfügung der beiden notwendigen reaktiven Gruppen war somit grundsätzlich folgender  $C_5$ -Äthynyl-aldehyd II bzw. ein Derivat desselben darzustellen:



Hierzu wurde Acetoläther benötigt, der entweder durch Umsatz von Methoxy-acetonitril<sup>3)</sup> mit Methylmagnesiumbromid<sup>4)</sup> oder durch Oxydation von 1-Methoxypropanol-2<sup>5)</sup> leicht erhältlich war. Anschließend konnte der so gewonnene Acetoläther mit Lithiumacetylid zum C<sub>5</sub>-Oxy-äther III kondensiert werden.

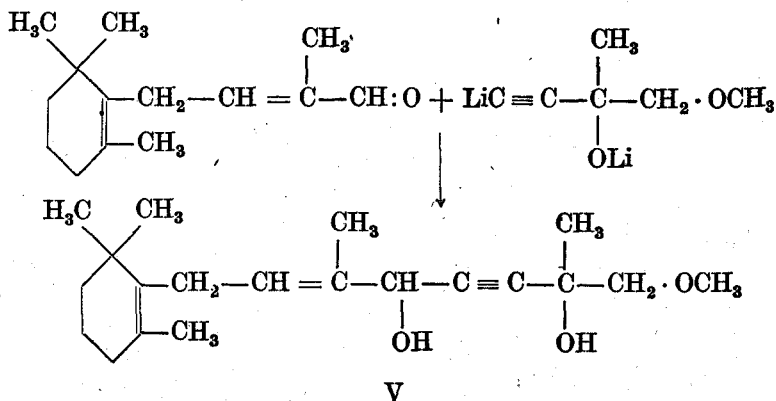


Eine nachfolgende Wasserabspaltung mittels Aluminiumphosphat oder Magnesiumsulfat in der Dampfphase ergab den Vinyl-äther IV. Dieser ließ sich durch Säurebehandlung in den gewünschten C<sub>5</sub>-Aldehyd II überführen.

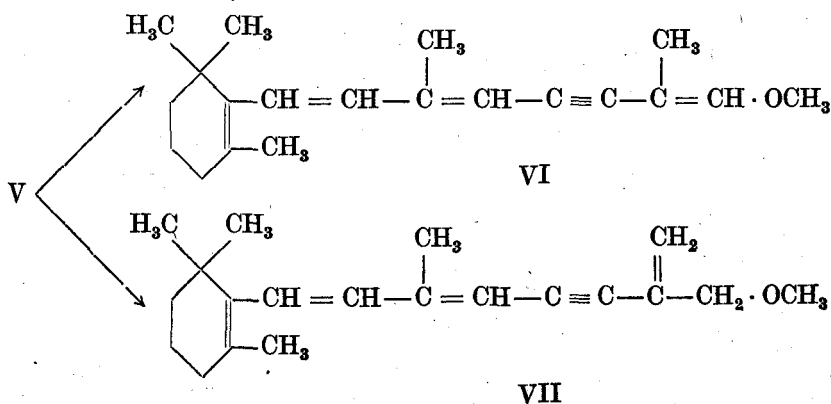


Da die Wasserabspaltung jedoch z. Zt. nur mit mäßiger Ausbeute bewerkstelligt werden kann, haben wir vorläufig mit dem C<sub>5</sub>-Oxy-äther III weiter gearbeitet.

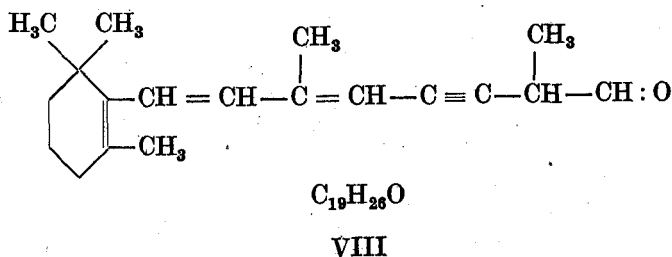
Nun konnte der Zusammenbau der Einzelteile gemäß Schema I in Angriff genommen werden. Als erstes haben wir den neuen C<sub>5</sub>-Oxy-äther III mit β-C<sub>14</sub>-Aldehyd kondensiert, um den für die letzte Kondensationsreaktion günstig erscheinenden β-C<sub>19</sub>-Aldehyd zu gewinnen. Es konnte ein C<sub>19</sub>-Diol-äther erhalten werden, der sich in 30–40% Ausbeute zur Kristallisation bringen ließ.



Aber auch das restliche, ölige Isomerengemisch erwies sich für die weiteren Umsetzungen als geeignet. Erwartungsgemäß zeigte dieser Diol-äther V oberhalb  $230\text{ m}\mu$  keine Lichtabsorption. Die beiden durch den bisherigen Syntheseverlauf hervorgebrachten Hydroxylgruppen ließen sich gut mit Phosphoroxychlorid und Pyridin in Toluol\*) eliminieren. Da beim Ozonabbau des auf diese Weise erhaltenen Wasserabspaltungsproduktes neben Geronsäure Formaldehyd eindeutig nachgewiesen werden konnte, mußte neben dem erwarteten Enol-äther VI auch ein Äther der Konstitution VII entstanden sein.



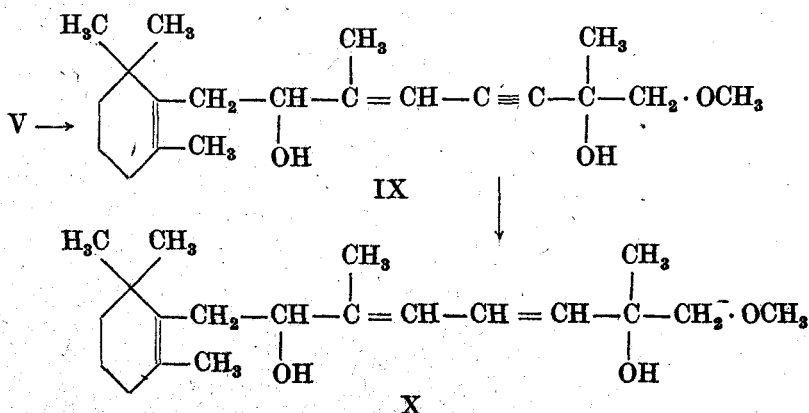
Das Äthergemisch (VI u. VII) wurde daher den Bedingungen einer Enol-äther-Spaltung unterworfen und die gebildeten Aldehyd-Anteile (VIII) mittels Girards Reagenz von nichtaldehydischen Nebenprodukten abgetrennt.



Nach chromatographischer Adsorption lieferte der so gereinigte  $\text{C}_{19}$ -Aldehyd VIII mit Phenylsemicarbazid ein kristallisiertes Derivat, dessen Analyse zwar auf das entsprechende Phenylsemicarbazon stimmte, dessen Spektrum jedoch auf einen Ringschluß zum Pyrazolinderivat unter Aufhebung der Dreifachbindung hindeutete.

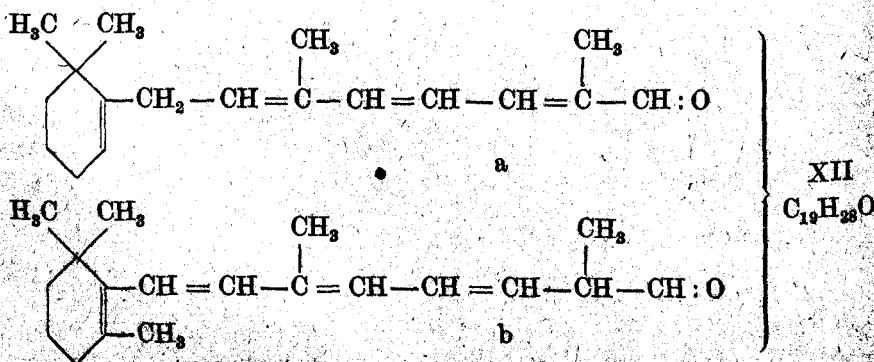
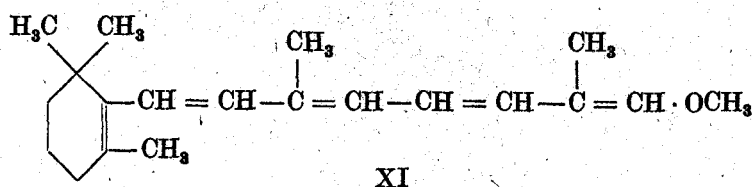
Um evtl. Komplikationen infolge der vorhandenen Acetylenbindung zu umgehen, haben wir an die Dreifachbindung des  $\text{C}_{19}$ -Dioläthers V vorweg Wasserstoff partiell angelagert. Zu diesem Zweck unterwarfen wir den Diol-äther V mit verdünnter Schwefelsäure einer Allylumlagerung und konnten

jetzt den isomeren Dioläther IX, der nunmehr die für ein En-in-System charakteristische UV-Absorption bei  $233\text{ m}\mu$  aufwies, mit desaktiviertem Palladium-Kohle-Katalysator<sup>7)</sup> partiell hydrieren.

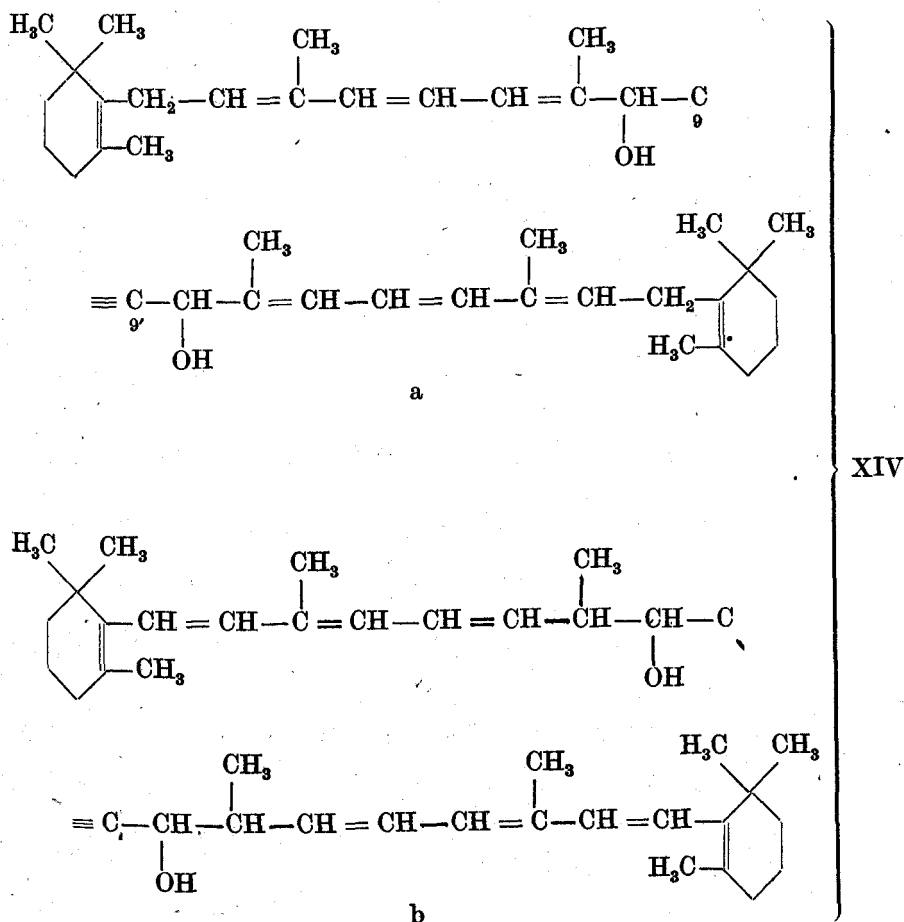
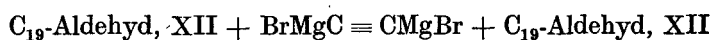


Das erhaltene Dien X zeigte im Spektrum die durch das Verschwinden der Dreifachbindung zu erwartende Rotverschiebung von etwa  $7\text{ m}\mu$ .

Ohne weitere Reinigung konnte der partiell hydrierte Dioläther X der Wasserabspaltungsreaktion unterworfen und der gebildete Vinyläther XI nach Reinigung an einer Aluminiumoxydsäule mit verdünnter Säure in den  $\beta$ -C<sub>19</sub>-Aldehyd C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>O XII a bzw. b übergeführt werden.

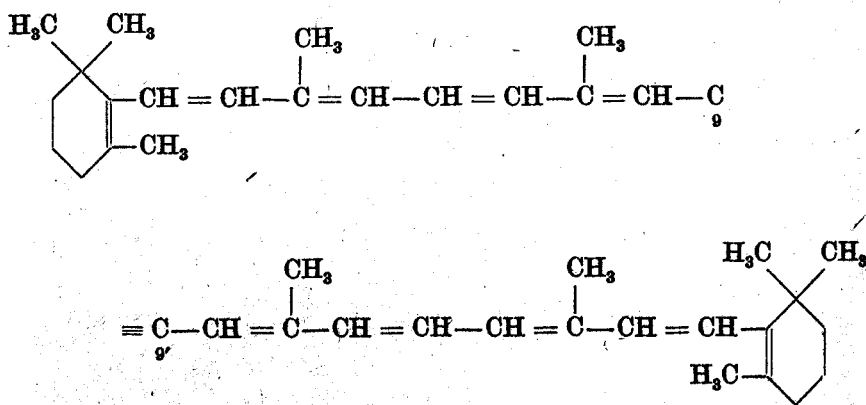


Da die analytischen und experimentellen Befunde dafür sprachen, daß wir den gewünschten  $\beta$ -C<sub>19</sub>-Aldehyd XIIa bzw. b in Händen hatten, führten wir dessen Kondensation mit Acetylen-dimagnesiumbromid durch und erhielten hierbei glatt das erwartete Isomerengemisch der C<sub>40</sub>-Acetylen-diole XIVa bzw. b:





Nach weitgehender chromatographischer Reinigung schlossen wir ohne weiteres die Wasserabspaltung an, die uns zum  $\beta$ -Carotin-9,9'-in bzw. 9,9'-Dehydro- $\beta$ -carotin  $C_{40}H_{54}$  XV führen mußte.

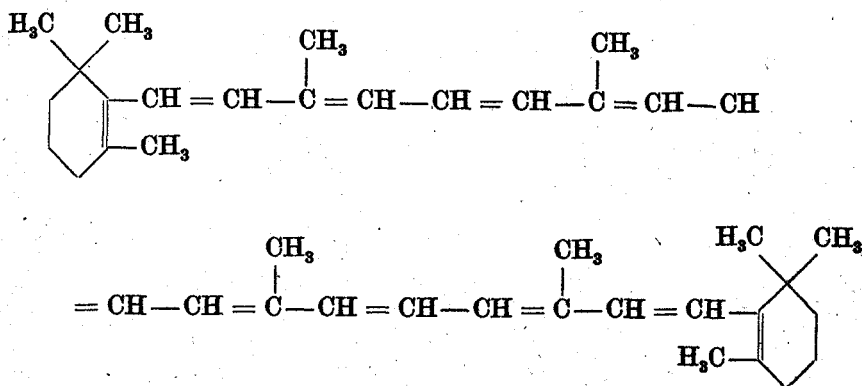


**9,9'-Dehydro- $\beta$ -Carotin bzw.  $\beta$ -Carotin-9,9'-in,  $C_{40}H_{54}$**

## XV

Fraktionierte Adsorption an Aluminiumoxyd führte wiederum zur entscheidenden Anreicherung des gesuchten Stoffes. Das dunkelrote Äther-Eluat wurde in Schwefelkohlenstoff-Alkohol gelöst und lieferte hierbei rote Kristalle, die aus Benzol-Alkohol umkristallisiert einen Schmelzpunkt von 155–156° zeigten. Das Absorptionsspektrum des so erhaltenen  $\beta$ -Carotin-9,9'-ins bzw. des 9,9'-Dehydro- $\beta$ -carotins zeigte im Vergleich zum  $\beta$ -Carotin ein um etwa 15 m $\mu$  ins Kurzwellige verschobenes Maximum. Die katalytische Perhydrierung zeigte die erwartete Aufnahme von fast 12 Molen H<sub>2</sub>.

Der letzte noch ausstehende Schritt bestand in der partiellen Hydrierung der mittleren Dreifachbindung. Für diesen Zweck war wiederum der Roche-Katalysator besonders geeignet, den wir bereits bei der Darstellung des 7,7'-Bis-desmethyl- $\beta$ -carotins erprobt hatten. Da hierbei grundsätzlich mit einer Wasserstoffanlagerung an die Dreifachbindung in cis-Stellung gerechnet werden mußte, haben wir das hydrierte Kohlenwasserstoffgemisch ohne vorherige Isolierung mit Jod isomerisiert. Nach sorgfältiger Auftrennung des Reaktionsgemisches im Chromatogramm konnten wir dunkelrotviolette Kristalle isolieren, die nach Umkristallisieren bei 178–179° schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit natürlichem  $\beta$ -Carotin vom Schmp. 179° zeigte keinerlei Depression.

 $\beta$ -Carotin,  $C_{40}H_{56}$ 

Anm. b. d. Korrr.: Nach Abtrennung von restlichem cis- $\beta$ -Carotin, das sich im Schmelzpunkt und Mischschmelzpunkt nicht mehr bemerkbar machte, war das Absorptionsspektrum des synthetischen Präparates, gemessen mit einem Beckmann-Spektrophometer, mit dem von reinem, natürlichem  $\beta$ -Carotin völlig identisch. Die genaue Bekanntgabe aller experimentellen Einzelheiten wird demnächst in einer anderen Fachzeitschrift (Liebigs Annalen) erfolgen.

### Zusammenfassung

Es wird eine Totalsynthese des  $\beta$ -Carotins beschrieben. Zunächst wird das 1-Methoxy-2-oxy-2-methyl-butin-3 dargestellt und dieses mit  $\beta$ - $C_{14}$ -Aldehyd kondensiert. Der erhaltene  $C_{19}$ -Dioläther wird darauf einer Allylumlagerung unterworfen, wobei ein isomerer  $C_{19}$ -Dioläther erhalten wird. An die Dreifachbindung dieses isomeren  $C_{19}$ -Dioläthers wird partiell Wasserstoff angelagert und das erhaltene Dihydro-derivat einer Wasserabspaltung unterworfen. Der hierbei entstandene Enol-äther wird nunmehr zum  $C_{19}$ -Aldehyd verseift. Die Kondensation des so erhaltenen  $C_{19}$ -Aldehyds mit Acetylen führt zu einem  $C_{40}$ -Acetylen-diol, das nach zweifacher Wasserabspaltung direkt in das  $\beta$ -Carotin-9,9'-in bzw. das 9,9'-Dehydro- $\beta$ -carotin  $C_{40}H_{54}$  übergeht. Die partielle Hydrierung der mittelständigen Dreifachbindung führt schließlich zu einem Gemisch cis-trans-isomerer  $\beta$ -Carotine. Aus diesem Gemisch wurden durch chromatographische Auftrennung dunkelrotviolette Kristalle erhalten, die nach weiterem Umkristallisieren bei 178—179° schmolzen; der Mischschmelzpunkt dieses Präparates mit natürlichem  $\beta$ -Carotin vom Schmp. 179° zeigte keine Depression.

## Literatur

- <sup>1)</sup> R. Willstätter u. W. Mieg, A. **355**, 1 (1907).  
L. Zechmeister, L. v. Cholnoky u. V. Vrabily, B. **61**, 566 (1928); B. **66**, 123 (1933).  
R. Pummerer u. L. Rebmann, B. **61**, 1099 (1928); B. **64**, 492 (1931).  
P. Karrer u. A. Helfenstein, Helv. **12**, 1142 (1929).  
P. Karrer, A. Helfenstein, H. Wehrli u. A. Wettstein, Helv. **13**, 1084 (1930).  
P. Karrer u. R. Morf, Helv. **14**, 1033 (1931).  
R. Kuhn u. L. Ehmann, Helv. **12**, 904 (1929).  
R. Kuhn, A. Winterstein u. L. Karlowitz, Helv. **12**, 64 (1929).  
R. Kuhn u. F. L'Orsa, B. **64**, 1732 (1931).  
R. Kuhn u. H. Brockmann, A. **516**, 95 (1935); B. **65**, 894 (1932); H. **213**, 1 (1932); B. **66**, 1319 (1933); B. **67**, 1408 (1934).  
R. Kuhn u. A. Winterstein, B. **66**, 429 (1933).
- <sup>2)</sup> O. Isler u. Mitarb., Helv. **30**, 1911 (1947).  
D. van Dorp u. J. Arens, Nature **160**, 189 (1947).
- <sup>3)</sup> Org. Synth. **XIII**, S. 56.
- <sup>4)</sup> Sommelet, Bl. (4), 1. 384 (1907); Henze u. Riegler, Am. Soc. **56**, 1350 (1934).
- <sup>5)</sup> Am. Soc. **71**, 3558 (1949).
- <sup>6)</sup> O. Isler u. Mitarb., Helv. **32**, 498 (1949).
- <sup>7)</sup> O. Isler u. Mitarb., Festschrift „Emil Borell“, Basel 1946, S. 31.  
Org.-Chem. Inst. d. T. H. Braunschweig.

Org.-chem. Inst. d. T.H. Braunschweig.  
(Eingegangen am 20. 5. 50).